

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Gojsalić

Sekundarna prevencija nagle srčane smrti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolest srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Mentor: prof.dr.sc. Martina Lovrić-Benčić

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACE-i - inhibitor konvertaze angiotenzina

(eng. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACE-i)

ARVC - aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (eng. *arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy*)

ARVD - aritmogena displazija desne klijetke (eng. *arrhythmogenic right ventricle dysplasia*)

AS - aortna stenoza (eng. *aortic stenosis*, AS)

AVD - automatski vanjski defibrilator

(eng. *automated external defibrillator*, AED)

BrS - Brugada sindrom (eng. *Brugada syndrome*, BrS)

CPVT- kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

(eng. *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*, CPVT)

DCM - dilatacijska kardiomiopatija (eng. *dilated cardiomyopathy*)

EKG - elektrokardiogram (eng. *electrocardiogram*, ECG)

EPS - elektrofiziološka studija (engl. *electrophysiological study*)

ESC - Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*, ESC)

ICD - ugradbeni kardioverterski defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*)

KPR - kardiopulmonalna resuscitacija (eng. *cardiopulmonal resuscitation*, CPR)

LQTS - sindrom dugog QT intervala (eng. *long QT syndrome*, LQTS)

NYHA - New York Heart Association

NSS - nagla srčana smrt (eng. *sudden cardiac death*, SCD)

NSZ - nagli srčani zastoј (eng. *sudden cardiac arrest*, SCA)

RCT - randomizirana klinička studija (engl. *randomized controlled trial*)

SQTS - sindrom kratkog QT intervala (eng. *short QT syndrome*, SQTS)

TdP - torsades de pointes

TOE - transezofagealna ehokardiografija (eng. *transoesophageal echocardiography*)

VF- ventrikularna fibrijacija (eng. *ventricular fibrillation*, VF)

VT - ventrikularna tahikardija (eng. *ventricular tachycardia*, VT)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....
SUMMAR.....
1. UVOD.....	1
2. NAGLA SRČANA SMRTI.....	2
2.1 Opći podaci i epidemiologija.....	2
2.2 Etiologija i mehanizmi nagle srčane smrti.....	4
2.3 Akutno zbrinjavanje osoba s naglim srčanim zastojem.....	8
2.4 Dijagnostička obrada i liječenje preživjelih nakon NSZ-a.....	10
2.5 Prevencija nagle srčane smrti.....	13
3. SEKUNDARNA PREVENCIJA NAGLE SRČANE SMRTI.....	14
3.1 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD).....	15
3.2. Randomizirane kliničke studije sekundarne prevencije NSS-a.....	18
3.3 Smjernice za liječenje ICD-om u sekundarnoj prevenciji NSS-a.....	25
3.4 Prognoza nakon ugradnje ICD-a u svrhu sekundarne prevncije NSS-a.....	26
3.5 Farmakoterapija u pacijenata s ICD-om.....	27
3.6 Kateterska ablacija u pacijenata s ICD-om.....	29
4. ZAKLJUČAK.....	31
5. ZAHVALA.....	32
6. LITERATURA.....	33
7. ŽIVOTOPIS.....	4

SUMMARY

Secondary prevention of sudden cardiac death

Katarina Gojsalić

Sudden cardiac death (SCD) is generally defined as unexpected death as the result of cardiovascular causes in a person with or without preexisting heart disease, usually due to a cardiac arrhythmia occurring within an hour of the onset of symptoms. In most cases it occurs in patients with structural heart disease; coronary artery disease is the most frequent cause of cardiac arrest, responsible for up to 80% cases. An estimated annual incidence of SCD is 300,000 cases per year in the US. Despite numerous efforts in recent years, preventing sudden cardiac death still remains a challenge in modern cardiology. Strategies for predicting and preventing SCD are classified as primary and secondary. Secondary prevention refers to measures taken to reduce the risk of SCD in patients who have already experienced an aborted cardiac arrest or life-threatening arrhythmias. Implantable cardioverter defibrillators (ICD) are the preferred therapy for survivors of cardiac arrest when the arrhythmia was not due to reversible factors (such as acute MI, proarrhythmic drug effects, or electrolyte disturbances). All randomised secondary prevention of sudden death trials have shown that ICD therapy is superior to antiarrhythmic drug therapy. Patients with ICDs, who have frequent arrhythmia recurrences and device discharges may benefit from adjunctive therapies, such as antiarrhythmic drugs or catheter ablation.

Keywords: sudden cardiac death, secondary prevention, ICD

SAŽETAK

Sekundarna prevencija nagle srčane smrti

Katarina Gojsalić

Nagla srčana smrt (NSS) definira se kao neočekivana smrt kardiogenog podrijetla koja nastupa unutar jednog sata od početka simptoma kod osoba s ili bez prethodno prisutne bolesti srca, a najčešći mehanizam je srčana aritmija.

U većini slučajeva javlja se u bolesnika sa strukturnom bolesti srca; koronarna srčana bolest je najčešći uzrok srčanog zastoja u odrasloj populaciji, odgovorna za do 80% slučajeva. Godišnja incidencija naglesrčane smrti u SAD-u se procijenjuje na oko 300.000 slučajeva. Unatoč brojnim naporima posljednjih godina prevencija naglesrčane smrti i dalje ostaje izazov u suvremenoj kardiologiji. Strategije za predviđanje i sprječavanje NSS-a dijele se na primarne i sekundarne. Sekundarna prevencija se odnosi na mjere poduzete kako bi se smanjio rizik od NSS-a u bolesnika koji su već doživjeli abortirani srčani zastoj ili životno ugrožavajuće aritmije. Ugradbeni kardioverterski defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) je terapija prvog izbora za sve preživjele nakon srčanog zastoja, ako aritmija nije uzrokovana reverzibilnim čimbenicima (npr. akutni infarkt miokarda, proaritmčki učinak lijekova ili elektrolitni poremećaji). Sve randomizirane studije sekundarne prevencije NSS-a pokazale su da je liječenje ICD-om učinkovitije u odnosu na terapiju s antiaritmčkim lijekovima. Bolesnici s ICD-om, koji imaju učestale recidive aritmija i aktivacije uređaja mogu imati koristi od dodatne terapije kao što su antiaritmčki lijekovi ili liječenja kateterskom ablacijom.

Ključne riječi: nagla srčana smrt, sekundarna prevencija, ICD

1. UVOD

Nagla srčana smrt (NSS, eng. *sudden cardiac death*, SCD) ubraja se među glavne uzroke smrti u razvijenim zemljama i predstavlja veliki medicinski i društveni problem u čitavom svijetu.

NSS jest prirodna smrt uzrokovana neočekivanim i trenutačnim prekidom sistemske cirkulacije srčane geneze, koja nastaje unutar jednog sata od početka simptoma. Osnovna srčana bolest može ili ne mora biti otprije poznata, ali su vrijeme i način smrti neočekivani.

Glavni mehanizam u podlozi NSS-a je životno ugržavajuća srčana aritmija. U najvećem broju slučajeva to su brza monomorfna VT koja progredira u VF ili VF izravno, a rijede teške bradiaritmije (1).

Rezultati epidemioloških studija pokazuju da NSS čini oko 50% od ukupnog broja smrti od koronarne bolesti, koja je ujedno i najčešći strukturni rizični čimbenik od NSS-a u odrasloj populaciji (2).

Sekundarna prevencija NSS-a podrazumijeva liječenje bolesnika koji su preživjeli iznenadni srčani zastoj ili hemodinamski nestabilnu ventrikularnu tahikardiju, ali nakon što su prethodno isključeni reverzibilni uzroci srčanog zastoja (npr. akutni infarkt miokarda, poremećaj elektrolita) (3).

Glavni je cilj ovoga rada dati kratki pregled osnovnih informacija o NSS-u i prikazati dosadašnje spoznaje o liječenju bolesnika koji su izloženi riziku od nagle srčane smrti s naglaskom na sekundarnu prevenciju.

2. NAGLA SRČANA SMRT

2.1 Opći podaci i epidemiologija

Nagla srčana smrt je nenajavljena, neočekivana smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, te prestanka krvotoka srčane geneze, koji se događa jedan sat od nastupa simptoma, a u odsutstvu drugih potencijalno smrtonosnih uzroka (4). Definiciju NSS-a potrebno je razlikovati od definicije naglog srčanog zastoja (NSZ, eng. *sudden cardiac arrest*, SCA).

Glavnu razliku između nagle srčane smrti i srčanog zastoja čini ireverzibilnost prekida bioloških funkcija prisutna u NSS-u, dok je u srčanom zastoju prekid funkcije potencijalno reverzibilan uz dovoljno rano poduzeti postupak kardiopulmonalne resuscitacije i/ili defibrilacije (1).

Biološka smrt može nastupiti kao posljedica neuspjele kardiopulmonalne resuscitacije (KPR, eng. *cardiopulmonal resuscitation*, CPR) ili kasnog ireverzibilnog neurološkog oštećenja.

Prodromalni simptomi koji mogu prethoditi NSS-u, manifestiraju se većinom kao anginozna bol, dispneja, palpitacije, brzo umaranje, ali oni nisu dovoljno specifični u predviđanju NSS-a jer mogu biti vezani uz bilo koju značajniju srčanu bolest (5).

Prema do sad analiziranim epidemiološkim podacima procjenjuje se da u SAD-u godišnje ima oko 300 000 do 350 000 naglih srčanih smrti, dok je na svjetskoj razini broj NSS-a oko 4-5 milijuna slučajeva godišnje. Visoki stupanj varijabilnosti u tim procjenama posljedica su nedostatka podataka o načinu kardiovaskularne smrti (6). U Hrvatskoj od NSS-a umire oko devet tisuća osoba godišne, ako se broj NSS-a procjenjuje kao 50% svih umrlih od srčanih bolesti služeći se rutinskom mortalitetnom statistikom (7).

Veličina rizika od nagle srčane smrti ovisi o dobi, spolu i prisustvu bolesti srca. Incidencija NSS-a je oko 100 puta manja kod adolescenata i odraslih do 35 godina (1 na 100 000 godišnje), nego u populaciji iznad 35 godina (1 na 1000 godišnje) i oko tri puta je učestalija u muškaraca, nego u žena (8,9).

Prema Framingamskoj studiji bolesnici s ranijom koronarnom bolešću ili kongestivnim zatajenjem srca imaju 6 do 10 puta veći rizik od NSS-a od osoba u općoj populaciji koje od toga ne boluju. Rizik je veći ako bolesnici imaju istovremeno koronarnu bolest i kongestivno zatajivanje srca (10).

Najčešći uzrok nagle srčane smrti u zapadnom svijetu je koronarna bolest, odgovorna je za otprilike 75- 80% svih slučajeva NSS-a, dok ostatak većinom otpada na kardiomiopatije (neishemijska, hipertrofična), a rijede uzrok mogu biti i nasljedne bolesti srčanih transmembranskih kanala (11).

Populacijske skupine koje imaju viši rizik, a zatim i stopu smrtnosti od NSS-a su bolesnici sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula ($\leq 35\%$), preboljelim infarktom miokarda, anamnezom kongestivnog zatajivanja srca te oni koji su preživjeli srčani zastoj, no to nisu ujedno i skupine koje ostvaruju najveći apsolutni broj događaja NSS-a, već se on ostvaruje unutar populacijskih skupina s niskim rizikom od NSS-a zbog veličine takve populacije.

Jedan od glavnih problema NSS-a je taj što se većina događaja javlja kod pacijenata u kojih je to prva klinička manifestacija osnovne srčane bolesti, ili je osnovna bolest već pethodno bila identificirana, ali klasificirana kao nisko rizična, zbog čega je posebno teško predvidjeti i spriječiti buduće slučajeve NSS-a (12).

Prema prospektivnoj studiji koja je provedena na području Maastrichta u Nizozemskoj, u dobnoj skupini od 20 do 75 godina, godišnja učestalost izvanbolničkog srčanog zastoja bila je 1/1000 s tim da su muškarci imali veću učestalost NSS-a od žena. Udio NSS-a u ukupnom mortalitetu ispitivane populacije, u razdoblju od četiri godine, bio je 18.5%. Bolesnici s poznatom srčanom bolešću imali su 11 puta veću smrtnost nego asimptomatski bolesnici, a kod 44% muškaraca i 53% žena NSZ je bio prvi znak bolesti srca (13).

2.2 Etiologija i mehanizmi nagle srčane smrti

Patofiziološki mehanizmi NSS-a nisu još u potpunosti razjašnjeni. Smatra se da je nastanak NSS-a rezultat interakcije između strukturnih abnormalnosti srca, prolaznih funkcionalnih poremećaja i posebnih elektrofizioloških događaja koji su odgovorni za nastanak životno ugrožavajućih aritmija. Abnormalni anatomske susstrat predstavlja kronični rizik, a uključuje oštećenje miokarda, najčešće nastalo kao posljedica koronarne arterijske bolesti, hipertrofije lijevog ventrikula ili primarne bolesti miokarda. Također, potrebni su i funkcionalni čimbenici poput prolazne ishemije, elektrolitnog disbalansa, acidoze, oscilacija autonomnog živčanog sustava ili proaritmijskog djelovanja nekih lijekova koji mogu uzrokovati elektrofiziološku nestabilnost miokarda i time omogućiti početak potencijalno smrtonosne aritmije.

Osim najčešćeg aritmičkog mehanizma, NSZ može nastati i nearitmičkim mehanizmima kao posljedica masivne plućne embolije, rupture aortalne aneurizme ili rupture miokarda s tamponadom nakon infarkta miokarda (14).

Akutna ishemija miokarda kod pacijenata s koronarnom srčanom bolesti se smatra najvažnijim uzrokom NSS-a na što ukazuju rezultati obdukcije, jer se u 20-80% slučajeva pronađu akutne koronarne lezije (ruptura plaka, koronarna tromboza) (15). U većini slučajeva (>60%) mehanizam je VF, a također su kao inicijalne aritmije zabilježene TdP(torsades de pointes), bradiaritmije i monomorfna VT. Drugi mehanizam kojim koronarna srčana bolest dovodi do NSS-a su postinfarkne aritmije, najčešće monomorfna VT, vezane uz formiranje ožiljka nakon infarkta miokarda koji predstavlja važan strukturni preduvjet za kružni mehanizam (engl. *reentry*), jer uzrokuje nastanka undirekcijskog bloka ili područja usporenog provođenja (16).

Sveukupno gledano, načini ekspresije posljedica koronarne bolesti, koji mogu dovesti do NSZ-a, a zatim i NSS-a uključuju: životno ugrožavajuće aritmije potaknute prolaznom ishemijom, najčešće u odsutnosti ranije prepoznate koronarne bolesti; aritmije koje se javljaju tijekom akutne i konvalescentne faze infarkta miokarda; aritmije vezane uz nastanak ožiljka nakon cijeljenja infarkta miokarda i NSZ zbog ishemijske kardiomiopatije kao posljedica opsežnog infarkta miokarda, te postinfarktnog remodeliranja miokarda. Važno je raščlaniti ove četiri kategorije, uzimajući u obzir njihovu specifičnu patofiziologiju, kako bi se procijenio rizik i odabrala najbolja terapija za svakog pacijenta s koronarnom bolesti srca.

U posljednje vrijeme uočeno je smanjenje incidencije NSS-a vezanog uz koronarnu srčanu bolest zbog unaprjeđenja metoda revaskularizacije i primjene ACE inhibitora, beta-blokatora i statina u terapiji tih pacijenata (17).

U oko 5-10% slučajeva NSS-a nalazi obdukcije su negativni, nije moguće pronaći srčanu patologiju koja bi bila uzrok. Neki od ovih slučajeva, procijenjuje se oko 50%, su posljedica nasljednih bolesti srčanih transmembranskih kanala ili drugih poremećajima u stvaranju akcijskog potencijala (18).

U nasljedne kanulopatije ubrajaju se: dugi-QT sindrom, Brugada sindrom, kratki-QT sindrom i katekolaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija.

Druga skupina nasljednih bolesti koja može biti odgovorna za NSS-a su kardiomiopatije; najčešće hipertrofijska, dilatacijska ili aritmogena kardiomiopatija (5).

Tablica 1: Uzroci NSS-a kod pacijenata iznad i ispod 50 godina.

(Podaci od mlađim pacijentima uglavnom su preuzeti iz europskih i američkih registara o NSS-u kod sportaša.)

Preuzeto iz članka Mechanisms of sudden cardiac death.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237287/>)

Pacijenti ≥ 50 godina

Koronarna arterijska bolest, ishemijska kardiomiopatija (75-80%)

- akutna ishemija
- kronična ishemija
- VT uz posinfarktni ožiljak
- remodeliranje ventrikula

Dilatacijska kardiomiopatija (15-20%)

Ostali uzroci (hipertenzivna bolest srca, aortalna stenoza, miokarditis, itd.) (5-10%)

Pacijenti < 50 godina

Hipertrofična kardiomiopatija

Aritmogena displazija desnog ventrikula

Miokarditis

Koronarna arterijska bolest

Anomalije koronarnih arterija

Valvularna srčana bolest (prolaps mitralnog zaliska, aortalna stenoza, itd.)

Dilatacijska kardiomiopatija

Kanulopatije (Brugada sindrom, LQTS, SQTS, CPVT, itd.)

NSS je najčešće prvi i jedini simptom neotkrivene srčane bolesti kod profesionalnih sportaša. Uzrok naglesmrtni identificiran je u oko 65% slučajeva, a među glavnim uzrocima su hipertrofična kardiomiopatija, zatim aritmogena displazija desnog ventrikula, anomalije koronarnih arterija, nasljedne srčane kanalopatije, miokarditis, Wolff-Parkinson-White sindrom i Marfanov sindrom (19, 20).

Prema istraživanju Marijon E i sur. provedenom u Francuskoj između 2005. i 2010. u dobnoj skupini od 10 do 75 godina, pokazalo se da je NSS vezana uz sportsku aktivnost u općoj populaciji učestalija nego što se ranije smatralo, a s obzirom na istraživanja ranije provedena među natjecateljskim sportašima. Više od 90% slučajeva NSS-a nastupilo je tijekom rekeacijskih sportova te češće kod muškaraca između 35 i 65 godina. Iako je većina slučajeva NSZ-a svjedočena (93%), pravovremena KPR od strane očevidaca započeta je samo u 1/3 slučajeva. Točan uzrok NSS-a vezanih uz sportsku aktivnost u općoj populaciji moguće je utvrditi <25% slučajeva, a među poznatim uzrocima akutni koronarni sindrom zauzima oko 75% (21).

Električni mehanizmi u podlozi NSZ-a, koji su se dugo smatrali najučestalijim, su ventrikularna fibrilacija ili postojana ventrikularna tahikardija bez pulsa. Ovi su inicijalni ritmovi zabilježeni u 60-80% slučajeva srčanog zastoja, s znatno većom učestalošću ventrikularne fibrilacije. Ostalih 20-30% odnosilo se na bradiaritmije, asistolu i električnu aktivnost bez pulsa (PEA, često se koristi i izraz elektromehanička disocijacija [EMD]). Novija istraživanja pokazuju kako je najčešći zabilježeni inicijalni ritam srčanog zastoja asistola (45-50% slučajeva), a zatim VF (25-35%) i PEA (20-25%). Smatra se da značajan udio asistola započinje kao ventrikularna fibrilacija i progredira do asistole kao posljedica kasne intervencije, ali istraživanja ukazuju i na smanjenje apsolutnog broja zabilježenih slučajeva VF-a (5).

Vjerojatno zbog primjene ICD-a, beta-blokatora ili drugih lijekova kod zatajenja srca, koji smanjuju rizik od VT/VF-a, te tako povećavaju učestalost električne aktivnosti bez pulsa kao prvog dokumeniranog ritma kod pacijenata s NSZ-om.

Također, uočeno je kako bolesnici s uznapredovalom bolesti srca imaju veću šansu da će razviti PEA, nego VT/VF, na što ukazuju i opažanja veće incidencije PEA u starijih bolesnika, a posljedica su opsežnije disfunkcije miokarda kod tih pacijenata (22).

Prema istraživanju koje su proveli Bajes de Luna *et al.* kod 157 monitoriranih pacijenata koji su doživjeli NSS za vrijeme Holter snimanja, 62.4% njih imalo je VF, 16.5% bradiaritmije, 12.7% torsades de pointes i 8.3% imalo je primarni VT. Točna incidencija bradiaritmija nije pouzdana, budući da inicijalni VF može prijeći u asistolu u vremenu dok nije snimljen prvi EKG (23). Međutim, studija koju su proveli Cobb *et al.*, upućuje na to da manji udio NSS-a nastaje zbog VF, budući da AV blok višeg stupnja ili značajna bradikardija mogu dovesti do VF-a te je zbog toga teško utvrditi elektrofiziološke mehanizme odgovorne za nastanak NSS-a (24).

2.3 Akutno zbrinjavanje osoba s naglim srčanim zastojem

Lanac preživljavanja (eng. *The chain of survival*)

Koncept lanca preživljavanja razvijen je kako bi se naglasila važnost svakog pojedinog koraka u zbrinjavanju NSZ-a, od kojih svaki zasebno poboljšava ishod ako je izveden pravovremeno (25).

Lanac preživljavanja sačinjavaju četiri karike:

1. Rano prepoznavanje nastanka naglog srčanog zastoja i pozivanje hitne medicinske službe.
2. Rano oživljavanje, odnosno kardiopulmonalna reanimacija (KPR) - vanjska masaža srca i umjetno disanje.
3. Rana defibrilacija - postupak kojim se uz pomoć automatskih vanjskih defibrilatora (AVD), preko stijenke prsnog koša srcu se isporučuje kontrolirana električna energija s namjerom obnove srčane funkcije.

4. Brzi dolazak hitne medicinske službe koja će započeti s provođenjem naprednih postupaka održavanja života (eng. *Advanced Cardiac Life Support, ACLS*) te postreanimacijsko zbrinjavanje, kojim nastojimo vratiti kvalitetu života bolesniku koji je doživio kardiorespiratorni zastoj.

Provedeno prospektivno randomizirano ispitivanje o upotrebi automatskih vanjskih defibrilatora na javnim mjestima i preživljenju nakon izvanbolničkog srčanog aresta, pokazalo je da ovaj pristup medicinski djelotvoran i isplativ. Međutim, prednosti su bile ograničene samo na srčane zastoje koji se događaju na javnim mjestima, a na njih otpada samo jedna trećina izvanbolničkih srčanih zastoja, dok se ostatak javlja u stambenim prostorima (26, 27).

Uspješnost resuscitacije srčanog zastoja ovisi o vremenskom intervalu od prekida pa do ponovne uspostave spontane cirkulacije (ROSC, eng. *return of spontaneous circulation*), okolnostima u kojima je događaj nastupio, mehanizmu (VF, VT, PEA, asistola) te kliničkom statusu pacijenta prije srčanog zastoja (5).

Kardiopulmonalna resuscitacija predstavlja postupke kojima se na umjetni način ostvaruje ventilacija pluća i cirkulacija krvi, kako bi se omogućilo preživljavanje i očuvanje funkcije stanica mozga i drugih vitalnih organa, sve dok se ne uspije ukloniti uzrok srčanoga zastoja i ponovno uspostaviti adekvatna spontana cirkulacija i disanje.

Što ranije započeta resuscitacija, omogućit će produljenje vremenskog perioda u kojem će defibrilacija biti uspješna, te tako poboljšati vjerojatnosti preživljenja (28). Nakon 4-5 min od srčanog zastoja, bez započete kardiopulmonalne reanimacije od strane očevidaca, stope preživljenja u izvanbolničkim uvjetima nisu više od 25-30%. Poznato je kako vjerojatnost preživljenja pada za 7-10% svaku minutu u kojoj osobi nije pružena kardiopulmonalna resuscitacija, a 3-4% po minuti ako je KPR započet od strane očevidaca (29).

Ukupna stopa preživljenja nako izvanbolničkog srčanog zastoja, iznosi otprilike 7-8% i nije se znatno promijenila kroz zadnja tri desetljeća, ali se kvaliteta života kod preživjelih pokazala boljom barem kroz sljedećih 12 mjeseci (30).

2.4 Dijagnostička obrada i liječenje preživjelih nakon NSZ-a

Osim važnosti pravovremenog reanimacijskog postupka (BLS-a, ACLS-a), sve veća pozornost usmjerena je i prema usavršavanju postreanimacijske skrbi. Neki od glavnih elemenata postreanimacijske njege su provođenje terapijske hipotermije kod pojedinih komatoznih pacijenata, izvođenje koronarne angiografije kad postoji sumnja na akutni ishemijski događaj, što ranija hemodinamska stabilizacija, elektrofiziološko ispitivanje srca te adekvatno liječenje prije otpusta iz bolnice.

Provođenje rane koronarne angiografije kod pacijenata resuscitiranih zbog VF-a ili VT-a bez pulsa, uz neposredno izvođenje perkutane koronarne intervencije ako je uzrok bio akutni infarkt miokarda, doprinjelo je duljem preživljenju kod tih pacijenata.

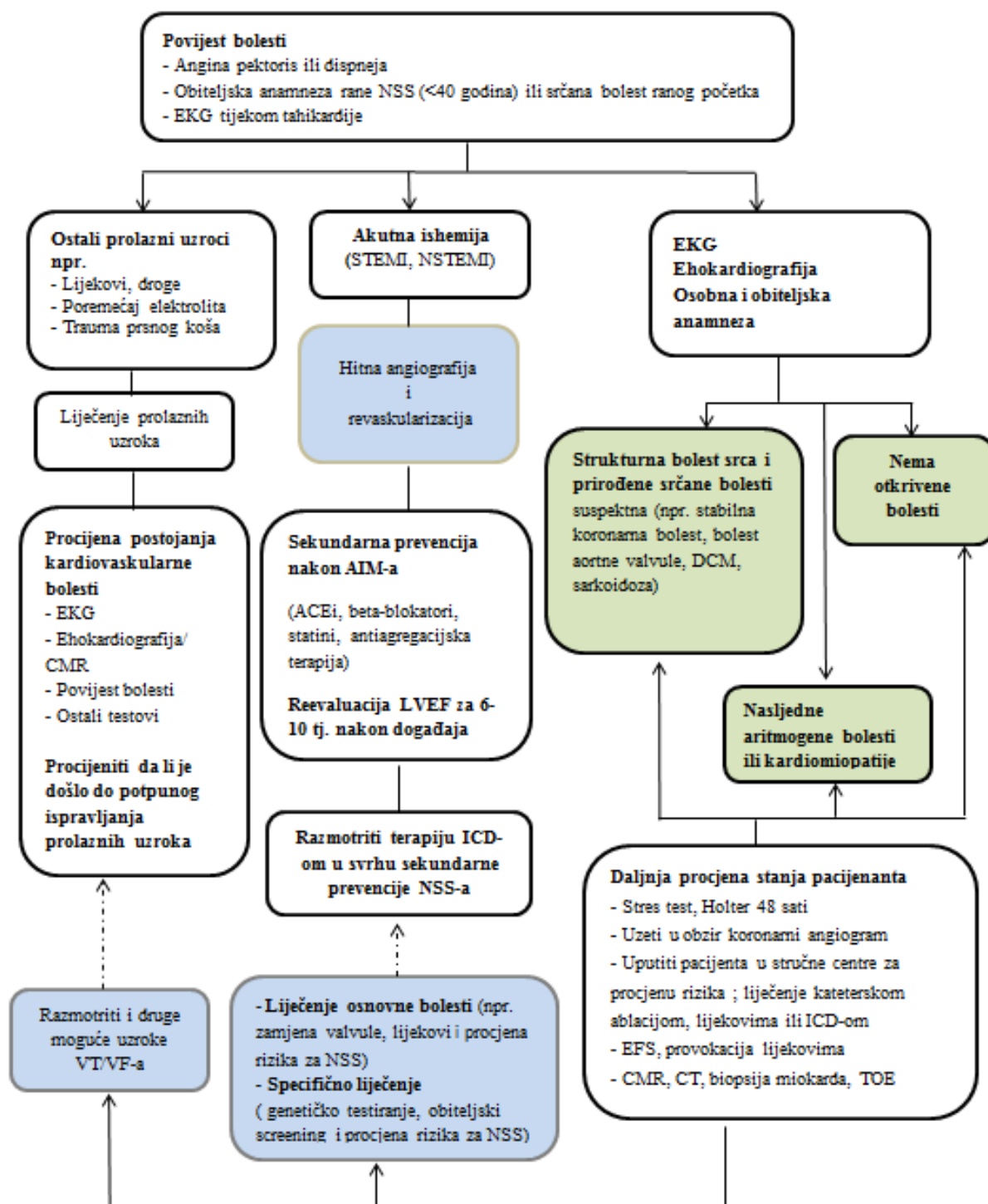
Smrtnost tijekom bolničkog liječenja kod pacijenata uspješno resuscitiranih nakon NSZ-a usko je vezana uz težinu oštećenja CNS-a. Najveći udio, oko 60% smrti, rezultat su anoksične encefalopatije i infekcija zbog produžene ovisnosti o respiratoru. Drugih 30% posljedica su oslabljene srčane funkcije zbog neuspješnog odgovora na provedenu intervenciju. Najrjeđi uzrok su povrate aritmije, čine manje od 10% unutarbolničkih smrti (5).

Protokol kod preživjelih nakon NSZ-a uključuje identifikaciju i liječenje akutnih reverzibilnih uzroka, procjenu postojanja strukturne bolesti srca i/ili poremećaje električne aktivnosti srca, također uključuje neurološku procjenu i pregled članova obitelji u određenim slučajevima. Ovaj pristup proizlazi iz činjenice da je preživljnje nakon izvanbolničkog srčanog zastoja praćeno s 10-25% stopom smrtnosti tijekom prve dvije godine nakon inicijalnog događaja (31).

Kod preživjelih nakon NSZ-a neke od sljedećih pretraga mogu biti korisne kako bi se utvrdio uzrok (uz dijagnostičku metodu navedeni su mogući uzroci NSZ-a koje možemo tom pretragom i dokazati): (32, 33)

- EKG (ishemija, infarkt miokarda, nasljedne kanulopatije)
- Ehokardiografija (zatajenje srca, kardiomiopatije, valvularna srčana bolest, kongenitalne srčane bolesti)
- Koronarografija (koronarna bolest srca, kongenitalne anomalije koronarnih arterija, koronarni spazam)
- Ergometrija (ishemija, dugi-QT sindrom [LQTS], katekolaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija [CPVT])
- Elektrofiziološko ispitivanje (indukcija aritmija, farmakološka provokacija za Brugada sindrom, LQTS, CPVT). Ispitivanje s prokainamidom može izazvati promjene karakteristične za Brugada sindrom bez obzira na uredan EKG, što bi se trebalo uzeti u obzir tijekom obrade nakon NSZ-a (34).
- MR srca (ARVC, sarkoidoza, miokarditis)
- Genetsko testiranje - indicirano je kad se otkrije nasljedni fenotip (ARVC, Brugada syndrome, CPVT, LQTS)
Njegova uloga kod fenotipski dvosmislenih ili negativnih nalaza nije utvrđena, budući da još uvijek nije moguće razlikovati mutacije koje uzrokuju bolest i nevažne genetske varijante.
- Biopsija srca (miokarditis, infiltrativne bolesti srca)

Sljedeća **Slika 1** prikazuje dijagnostičku obradu bolesnika koji su preživjeli srčani zastoj (zbog postojanog VT-a ili VF-a).



Slika 1: Dijagnostička obrada bolesnika koji su preživjeli srčani zastoј (zbog postojanog VT-a ili VF-a). Preuzeto iz smjernica Priori SG et al. 2015 ECS (35).

2.5 Prevencija nagle srčane smrti

U liječenju bolesnika koji su prema kliničkim pokazateljima izloženi riziku od nagle srčane smrti razlikujemo sekundarnu i primarnu prevenciju nagle srčane smrti.

Sekunarna prevencija podrazumijeva liječenje bolesnika koji su preživjeli NSZ ili hemodinamski nestabilnu ventrikularnu tahikardiju, a primarna prevencija liječenje rizičnih bolesnika koji nisu imali NSZ ili životno ugrožavajuću aritmiju (1, 3).

Primarna prevencija nagle srčane smrti može se podijeliti i provoditi u nekoliko kategorija i to: (1, 39)

- 1) na razini cijele populacije prevencija se provodi zdravstvenim prosvjećivanjem, isključivanjem rizičnih čimbenika za aterosklerozu i promjenom načina života. Cilj je, prije svega, spriječiti razvoj koronarne arterijske bolesti koja je glavni etiološki čimbenik NSS-a.
- 2) u pacijenata s preboljelim infarktom miokarda primjenom standardne medikamentne terapije: beta-blokatori, ACE-inhibitori, ASK, statini, uz stratifikaciju rizika i identifikacija onih s najvišim rizikom za NSS, te ugradnja ICD-a u odabranih pacijenata.
- 3) u pacijenata s kongestivnim zatajivanjem srca i kardiomiopatijom (ishemijskom ili neishemijskom) primarna se prevencija prije svega provodi lijekovima: beta-blokatorima, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II ili aldosteronskih receptora. Također, ovisno o indikaciji dolazi u obzir i ugradnja ICD-a.
- 4) u pacijenata koji imaju jedan od prirođenih poremećaja koji dovode do povećanog rizika od naglesrčane smrti (npr. Brugada sindrom, dugi QT sindrom, WPW sindrom). Provodi se primjenom antiaritmijskih lijekova, a ovisno o indikaciji dolazi u obzir i ugradnja ICD-a.

3. SEKUNDARNA PREVENCIJA NAGLE SRČANE SMRTI

Sekundarna prevencija podrazumijeva liječenje bolesnika koji su preživjeli srčani zastoj ili životno ugrožavajuću aritmiju, a ujedno predstavljaju skupinu bolesnika s najvišim rizikom za NSS.

Strategije sekundarne prevencije su proizašle iz opservacijskih studija koje su pokazale da je u pacijenata preživjelih nakon NSZ-a, nastalog zbog životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija (VF, VT bez pulsa), prisutan veći rizik od aritmičke smrti (37, 38).

Nakon toga je provedeno nekoliko randomiziranih, prospektivnih studija sekundarne prevencije NSS-a, većinom u bolesnika s koronarnom bolešću srca, čiji rezultati predstavljaju današnji standard u liječenju bolesnika koji su imali hemodinamski nestabilni VT ili fibrilaciju ventrikula. Skupni podaci tih studija pokazuju da ugradbeni kardioverter defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) predstavlja prvi izbor liječenja u sekundarnoj prevenciji NSS-a u odnosu na dotadašnju terapiju antiaritmikima, pretežno amiodaronom (1, 36).

Danas se ova kategoriju proširila i na pacijente s nerazjašnjenom sinkopom za koju se sumnja da je posljedica visokorizičnih tahiaritmijskih mehanizama u prisutnost strukturne bolesti srca (36).

Bolesnici liječeni ICD-om koji imaju učestale epizode aritmija i aktivacije uređaja mogu imati korist od dodatne terapije, kao što su antiaritmijski lijekovi ili kateterska ablacija. Iako su antiaritmici manje učinkoviti od ICD-a u sekundarnoj prevenciji NSS-a mogu biti jedina terapijska opcija u bolesnika koji nisu kandidati za ICD (npr. bolesnici sa zančajnim brojem komorbiditeta ili terminalnim stadijem zatajenja srca) (39).

3.1 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD)

Kardiopulmonalna resuscitacija koja uključuje masažu srca i potpomognutu ventilaciju može omogućiti samo privremenu cirkulacijsku potporu za pacijente sa srčanim arestom, a jedini učinkoviti pristup za zaustavljanje VF-a je električna defibrilacija. Uspijeh sa vanjskom defibrilacijom dovodi do razvoja automatskih implantabilnih defibrilatora, te je 1980. godine u John's Hopkin's Hospital, Baltimore, SAD ugrađen prvi takav uređaj, dok su idejni začetnici bili dr. Mirowski i dr. Mower (40).

Ugradbeni kardioverterski defibrilatori (ICD) jesu uređaji koji se ugrađuju pacijentima s rizikom od životno ugrožavajućih ventrikularnih tahikardija i fibrilacije ventrikula (1).

Prvi uređaji implanirani su kirurški (preko torakotomije) s epikardijalno postavljenim elektrodama. Razvojem endovenskih elektrodnih katetera, omogućena je ugradnja ICD-a bez torakotomije. Danas se elektrode, najčešće, postavljaju u srce transvenskim pristupom. Generator pulsa je pozicioniran potkožno u pektoralnoj regiji, subkutano prepektoralno ili rjeđe, submuskularno (35, 41).

ICD se sastoji od generatora impulsa i jedne ili više elektrodi. Generator impulsa sastoji se od posebne baterije koja proizvodi električki šok i pokreće cijeli sistem. Elektrode ICD-a monitoriraju električne impulse iz srca i šalju informacije o srčanoj aktivnosti pacijenta računalu ICD-a.

Slično kao elektrostimulator, ICD sustav može imati jednu elektrodu (samo u desnoj klijetki, jednokomorni ICD), dvije elektrode (po jednu u desnoj pretklijetki i klijetki, dvokomorni ICD) ili tri elektrode (biventrikularni ICD, dodatna elektroda u lijevoj klijetki) (**Slika 2**).

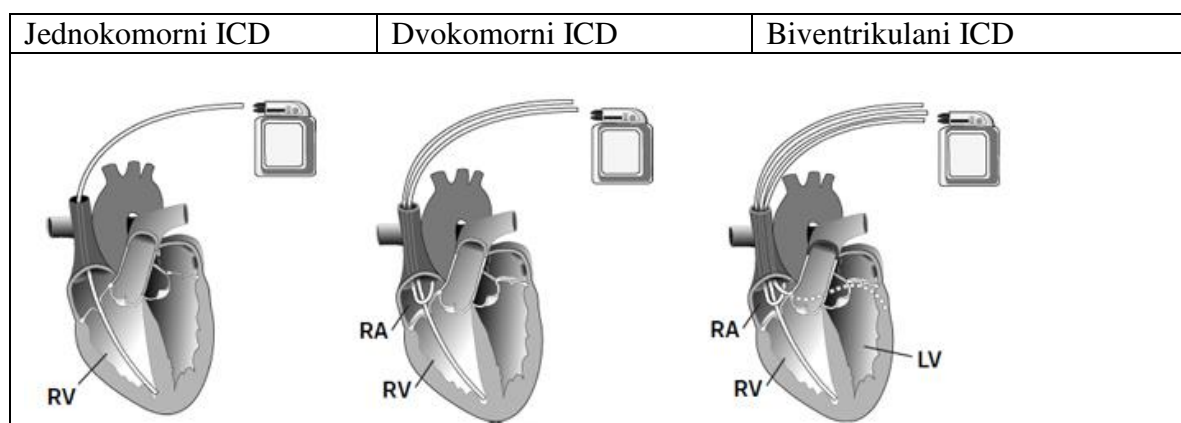
Glavna funkcija ICD-a je automatsko prepoznavanje i prekidanje tahiaritmija - bilo elektrostimulacijom pretjecanjem («antitahikardni program»), bilo udarom struje (kardioverzija i defibrilacija) (**Slika 3**). Osim liječenja opasnih tahikardija, današnji moderni ICD imaju i sve mogućnosti standardnog elektrostimulatora srca za liječenje bradikardija.

Uključenje antitahikardnog programa bolesnik gotovo i ne osjeti, dok s druge strane električni udar izaziva znatnu neugodu, ali predstavlja najsigurniji načinom konverzije maligne aritmije. Dugotrajnost ICD uređaja najviše ovisi o učestalosti ispostavljenih šokova i stupnju ovisnosti o pacemakeru, a uobičajeno iznosi između 5 i 10 godina (1, 41).

Kardioverterski defibrilatori, koji ujedno mogu vršiti funkciju resinkronizacije, poznati kao CRT-D (engl. *cardiac resynchronization therapy-defibrillator*) danas se sve češće ugrađuju bolesnicima sa zatajenjem srca. Osim što pruža sve mogućnosti kao i kardioverterski defibrilator, ovaj biventrikularni ICD podražuje istodobno obje klijetke radi boljeg usklađivanja srčane kontrakcije. (1, 35)

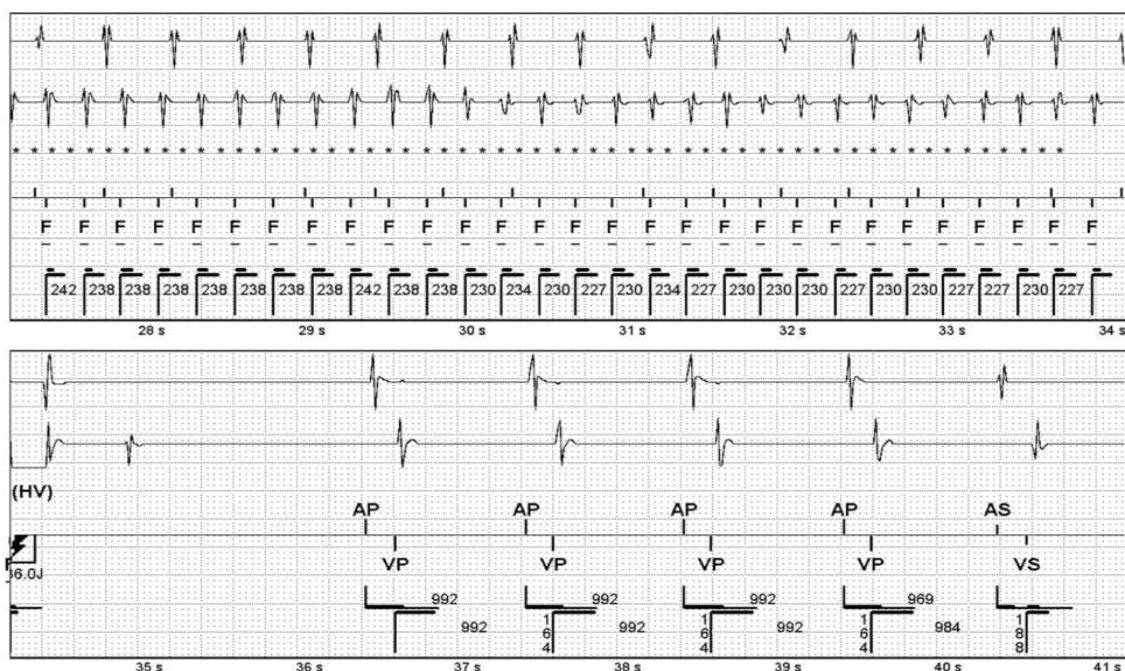
Prije ugradnje ICD-a u većine bolesnika je potrebno provesti elektrofiziološko ispitivanje srca kako bi se izazvao VT i podesio program koji ga učinkovito prekida, a potom je potrebno redovito praćenje i dodatno prilagođavanje programa kako bi se smanjila vjerojatnost »lažnih« uključivanja i izbjegla mogućnost neprepoznavanja maligne aritmije.

Noviji dostupni uređaja za elektroterapiju su supkutani implantabilni kardioverterski defibrilator (eng. *subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*, S-ICD) i nosivi kardioverterski defibrilatori (eng. *wearable cardioverter defibrillator*, WCD), ali imaju uže terapijske indikacije i visoku cijenu (41).



Slika 2: Vrste ugradbenih kardioverter defibrilatora (ICD)

(Preuzeto s <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17123-implantable-cardioverter-defibrillator-icd>)



Slika 3: ICD Holter snimaka prikazuje epizodu brze ventrikularne tahikardije (duljina ciklusa 230-240 ms) koja je uspješno prekinuta ICD šokom.

AP (eng. atrial pacing) – elektrostimulacija atrijske, F – signal detektiran u zoni ventrikularne fibrilacije, HV (eng. high voltage therapy) – ICD šok (visoko naponska terapija), VP (eng. ventricular pacing) - elektrostimulacija ventrikula

Preuzeto iz članka Cardioverter defibrillator therapy in the primary and secondary prevention of sudden cardiac death.

http://www.applied-cardiopulmonary-pathophysiology.com/fileadmin/downloads/acp-2012-2_20120517/07_zitron.pdf

3.2. Randomizirane kliničke studije sekundarne prevencije NSS-a

Tri najznačajnije randomizirane kliničke studije (eng. *randomized controlled trial*, RCT) sekundarne prevencije NSS-a su:

- 1) AVID (Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator) (43),
- 2) CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) (44) i
- 3) CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) (45).

Provedene su u pacijenata koji su preživjeli NSZ ili životno ugrožavajuću ventrikularnu aritmiju (hemodinamski nestabilna VA ili VT sa sinkopom), a u kojih je liječenje ICD-om uspoređivano s antiaritmijskim lijekovima, pretežno amiodaronom (**Tablica 2**).

Na temelju rezultata triju randomiziranih studija, ICD je prihvaćen kao pva linija u liječenju svih pacijenata koji su preživjeli srčani arrest, ako aritmija koja je dovela do toga događaja nije nastala kao posljedica prolaznih ili reverzibilnih faktora, kao što je akutni IM, proaritmijski učinak lijekova, ili elektolitni poremećaji (35).

Najveći RCT sekundarne prevencije NSS-a je AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators), provodio se između 1993. i 1997. u Sjevernoj Americi. Studija je uključivala pacijente, njih 1016, koji su: bili resuscitirani nakon NSZ-a, doživjeli sinkopu uz zabilježeni postojani VT ili doživjeli postojani VT s $LVEF \leq 40\%$ uz simptome koji upućuju na teži hemodinamski poremećaj uzrokovan aritmijom (presinkopa, angina, kongestivno srčano zatajenje).

Randomizirani su u skupinu liječenih ugradnjom kardioverter-defibrilatora (ICD-a) i skupinu koja je primala antiaritmičke lijekove, u kojoj je većina liječena amiodaronom (96%), a ostatak sotalolom (4%).

Primarni cilj je bio ispitati utjecaj na ukupno preživljenje inicijane terapije s ICD-om u odnosu na terapiju amiodaronom ili sotalolom.

Populacija koja je sudjelovala u istraživanju bili su većinom bijelici (87%) i muškarci (80%) s koronarnom arterijskom bolešću (81%), srednje dobi od 65 godina i srednjeg LVEF-a oko 31%.

Nakon prosječnog praćenja od 18.2 mjeseci, manji broj smrtnih slučajeva je zabilježen u skupini pacijenata liječenih ICD-om, nego u skupini liječenoj antiaritmikima (gruba stopa mortaliteta $15.8 \pm 3.2\%$ prema $24 \pm 3.7\%$), dok je prosječno povećanje očekivane životnoj dobi zbog terapije ICD-om iznosilo 2.7 mjeseci u 3 godine.

Komplikacije vezane uz liječenje ICD-om tijekom trajanja RCT-a pokazale su se rijetkima. Neke od njih su bile: krvarenje koje je zahtjevalo reoperaciju ili transfuziju, opsežni hematomi, infekcija, pneumotoraks, rana dislokacija elektroda i perforacija srca.

U skupini liječenoj amiodaronom, komplikacije su nastale zbog toksičnog djelovanje amiodarona na štitnjaču i pluća ili njegovog proaritmiskog učinka, također nisu bile učestale (43).

Prema istraživanju u kojem su analizirani uzroci smrti u AVID studiji, pokazalo se kako je ICD učinkovitiji u odnosu na antiaritmijske lijekove u smanjenju aritmičke srčane smrti, dok je učestalost nearitmičke srčane smrti ostala nepromijenjena. Zapaženo je da unatoč liječenju s ICD-om, aritmijska smrt čini oko 38% smrti srčane etiologije. Međutim, ICD i dalje ostaje superioran u odnosu na antiaritmijske lijekove u produljenju preživljenja nakon životno ugrožavajućih aritmija (46).

CASH (The Cardiac Arrest Survival in Hamburg) studija provedena je između 1987. i 1996. godine, uključivala je 288 pacijenata koji su prethodno bili resuscitirani zbog NSZ-a uz zabilježenu ventrikularnu aritmiju (VF ili postojani VT) (**Tablica 2**) (44).

Kriteriji isključenja pri ulasku u studiju bili su ako je srčani zastoj nastupio unutar 72 sata od pojave akutnog infarkta miokarda, nakon operacije srca, zbog elektrolitnog poremećaja ili proaritmickog učinka lijekova.

Bolesnici su randomizirani tako da je u jednoj skupini provedena intervencija ICD-om, a u drugoj su liječeni antiaritmikima (amiodaron, metoprolol ili propafenon). Tijekom 1992., nakon što je otkriven proaritmčki utjecaj skupine Ic antiaritmika, 5 pacijenata koji su primali propafenon isključeni su iz studije.

Većina pacijenata uključenih u CASH su bili muškarci (80%), s koronarnom arterijskom bolešću (75%), prosječne starosti oko 57 godina i s prosječnom LVEF od 45%.

Primarni cilj RCT-a bio je odrediti ukupni mortalitet, a sekundarni, udio koji se odnosi na iznenadnu srčanu smrt. Nakon prosječnog praćenja od 57 mjeseci, nije došlo do statistički značajnog smanjenja ukupnog mortaliteta u skupini pacijenata s ICD-om u odnosu na skupinu koja je uzimala antiaritmike (grube stope mortaliteta iznose 36.4% prema 44.9%). Udio umrlih od naglesrčane smrti je bio značajno smanjen u skupini s ICD-om u odnosu na skupinu koja je uzimala antiaritmike (gruba stopa mortaliteta zbog NSS-a iznosi 13% prema 33%).

Uspoređujući s AVID-om, u CASH studiji je sudjelovao manji broj centara i kriteriji uključivanja bolesnika za potencijalnu ICD terapiju su bili značajno stroži. Srednja LVEF je iznosila oko 46% , što ukazuje na zastupljenost relativno zdravih pacijenata u ovoj studiji. AVID studija je obuhvaćala heterogenije skupine bolesnika, a rezultati su pokazali da najveću korist od liječenja ICD-om imaju pacijenti s niskom LVEF ($\leq 35\%$) , više nego skupina s relativno sačuvanom LVEF.

U CASH studij smanjenje ukupne smrtnosti od 23% u skupini pacijenata s ICD-om prema skupini s amiodaronom/metoprololom nije doseglo statistički značajnu vrijednost, dok je smanjenje smrtnosti od NSS-a bilo znatno veće i iznosilo 61%. Također, nisu pronađene razlike u ukupnom mortalitetu i stopama NSS-a između pacijenata na terapiji amiodaronom i onih koji su primali metoprolol (44).

CIDS (The Canadian Implantable Defibrillator Study) studija provedena je između 1990. i 1997., uključivala je pacijente, njih 659, koji su doživjeli srčani arrest zbog VF-a, sinkopu uz dokumentirani postojani VT, pacijente sa zabilježenim postojanim VT-om uz presinkopu ili anginu s LVEF \leq 35% i pacijente sa sinkopom uz naknadno dokumentiranu spontanu ili postojanu VT izazvanu elektrofiziološkom programiranom stimulacijom.

Randomizirani su u skupine liječene ICD-om ili amiodaronom. Rezultati su pokazali relativno smanjenje u ukupnom mortalitetu od 19.7% s ICD-om u odnosu na skupinu s amiodaronom, dok je relativno smanjenje aritmičke smrti iznosilo 33%. Ovi rezultati nisu uspjeli dosegnuti razinu statističke značajnost, ali su došli veoma blizu ($p=0.09$).

Uz rezultate AVID studije, rezultati CIDS studije također daju potporu superiornosti ICD-a prema amiodaronu u liječenju pacijenata sa simptomatskim postojanim VT-om ili kod bolesnika resuscitiranih nakon NSZ-a (45).

Tablica 2: Sekundarna prevencija naglesrčane smrti – randomizirane studije (AVID, CASH, CIDS)

Studija	Randomizacija	Kriteriji uključivanja	CHF (NYHA)	Prosječno vrijeme praćenja (mj.)	Rezultati
AVID	Antiaritmici (97% amiodaron, 3% sotalol) vs ICD N= 1016	Preživjeli VT/VF/ srčani arrest; VT sa sinkopom; VT s LVEF \leq 0.40	- 42% I/II 48% III 10%	18	27% redukcija RR u ukupnom mortalitetu s ICD-om ($P<0.02$)
CASH	Antiaritmici propafenon, metoprolol, amiodaron vs ICD N=288	Preživjeli VT/VF/ srčani arrest	I 27% II 57% III 16%	57	23% redukcija RR u ukupnom mortalitetu s ICD-om ($P=0.08$)
CIDS	Amiodaron vs ICD	Preživjeli VT/VF/ srčani arrest; VT sa sinkopom; VT	- 50% I/II 38% III/IV 11%	35	19.7% redukcija RR u ukupnom mortalitetu s ICD-om ($P=0.142$)

RR= relativni rizik, CHF=kronično zatajenje srca.

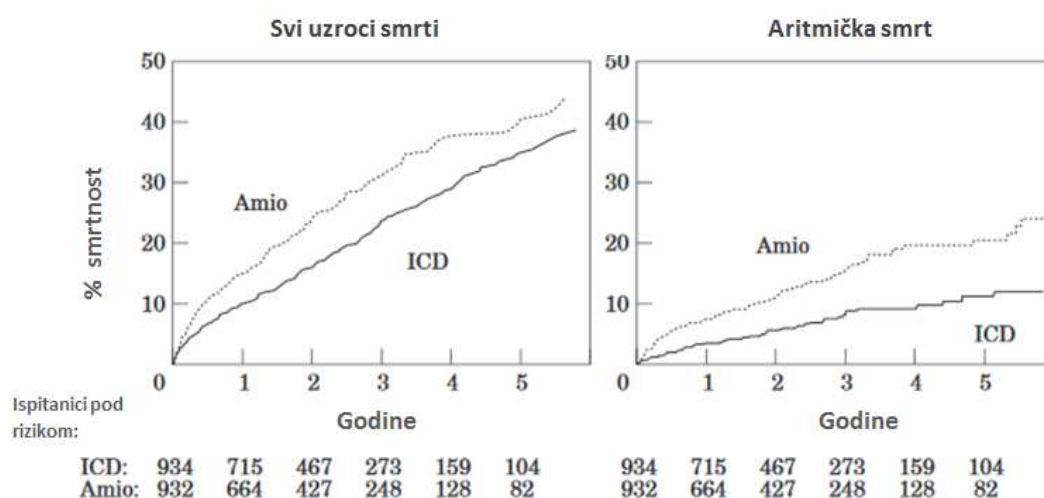
Prema tablici iz: Lampert R, Goldeberg Z. (2009.) "Implatable Cardioverter-Defibrillator" in Maisel, W. H (Eds.), *Device Therapy in Heart Failure* (str. 155-185). Boston, MA: Springer

Meta-analiza RCT-ova (AVID, CIDS, CASH)

U meta-analizi koja je obuhvatio tri randomizirane studije sekundarne prevencije (AVID, CIDS, CASH) pokazano je da je liječenje ICD-om povezano s 50% (95% CI 0.37, 0.67; P=0.0001) smanjenjem u aritmičkom mortalitetu i s 28% (95% CI 0.60, 0.87; P=0.006) u ukupnom mortalitetu (47).

Graf 1 prikazuje kumulativni rizik od fatalnih događaja za ishode ukupne i aritmijske smrti. Zamijećeno je da se dvije grane liječenja (ICD, amiodaron) postupno odvajaju tijekom prve 3-4 godine, a zatim se ponovno približavaju, dok je za aritmijsku smrt uviđeno da pokazuje postupno odvajanje tijekom 6 godina između ove dvije grane liječenja.

Uočeno produljenje života je bilo u prosjeku oko 2.1 mjeseca kroz 3 godine i 4.4 mjeseca kroz 6 godina praćenja u skupini liječenoj ICD-om, prema skupini liječenoj amiodaronom.



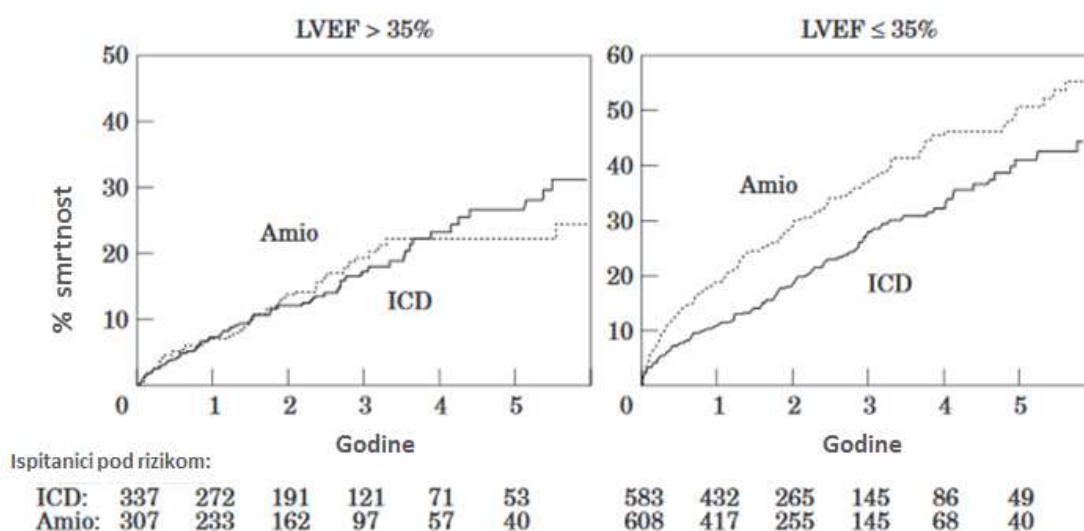
Graf 1: Kumulativni rizik od fatalnih događaja u amiodaron (. . .) ili ICD (-) grani liječenja.

Preuzeto iz Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH, and CIDS studies.(doi.10.1053/euhj.2000.2476)

Prema istoj meta-analizi, u analizi podskupina, kod pacijenata s LVEF>35% i ugrađenim ICD-om tijekom “epikardijalne ere” (prije srpnja, 1991.) u usporedbi s pacijentima randomiziranim poslje tog perioda, pokazana je značajno manja korist od primjene ICD-a.

Na **grafu 2** je prikazan kumulativni rizik od smrti za pacijente, s obzirom na LVEF, dihotomiziran na 35%, te opisuje u kojoj mjeri učinkovitost ICD-a prema amiodaronu ovisi o stupnju disfunkcije lijeve klijetke.

Zaključeno je da procjena LVEF-a stratificira bolesnike koji najbolje odgovaraju na terapiju ICD-om, te predstavlja poželjnu terapiju, naročito, kod onih s umjerenom ili teškom disfunkcijom lijeve klijetke.



Graf 2: Kumulativni rizik od smrti za pacijente s LVEF>35% i ≤35%.

Preuzeto iz Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH, and CIDS studies.(doi.10.1053/euhj.2000.2476)

Specifične skupine pacijenata i liječenje ICD-om

Zbog kriterija odabira (eng. *selection criteria*) pri uključivanju u RCT, prednosti u nekim skupinama pacijenata nisu poznate. Zamijećeno je da pacijenti sa simptomima višeg NYHA razreda imaju veći rizik od smrti povezane s progresivnim zatajivanjem srca, što potencijalno smanjuje utjecaj ICD terapije.

Kao što je prethodno navedeno, u meta-analizi RCT-ova sekundarne prevencije, bolesnici s LVEF >35% imali su znatno manje koristi od ICD-a u usporedbi s onima čiji je LVEF bio ozbiljnije reduciran (47).

Srednja dob pacijenata uključenih u RCT-ove sekundarne prevencije je 63 godine, što ukazuje na slabu zastupljenost starijih bolesnika u ovim studijama. Budući da je rizik od nesrčane smrti veći kod starijih osoba, ICD je manje koristan među tim pacijentima. Omjer naglesmrti prema svim uzrocima smrti pada s 0,51 prije dobi od 50 godina na 0,26 nakon 80-e godine kod bolesnika s prethodnim infarktom miokarda ili zatajivanjem srca (47, 48).

Prema ukupnoj analizi (eng. *pooled analyses*) studija sekundarne prevencije, stariji pacijenti (>75 godina), obuhvaćali su 13.5% uključene populacije i imali su veću vjerojatnost od nearitmijske smrti u odnosu na mlađe bolesnike (8,7% prema 4,0%), također i od aritmijske smrti (6,7% prema 3,8%).

Mlađi pacijenti (<75 godina) randomiziranim s ICD-om imali su značajno smanjenje u broju smrti od svih uzroka i aritmijskih smrti, dok u bolesnika > 75 godina nije se pokazala nikakva korist u smanjenju smrtnosti uz terapiju (svi uzroci smrti HR 1.06, 95% CI 0.69-1.64; aritmička smrt HR 0.90; 95% CI 0.42-1.95) (49).

Noviji podaci su dobiveni iz Ontario ICD baze podataka između 2007. i 2010., od 1460 pacijenata koji su podvrgnuti ugradnji ICD-a zbog sekundarne prevencije. Pokazalo se da iako je starija dob bila povezana s većom smrtnosti, nije bilo razlike u odgovarajućim ICD šokovima s povećanjem dobi, što ukazuje da terapija ICD-om ne bi treba nužno biti uskraćena pacijentima zbog njihove dobi (50).

3.3 Smjernice za liječenje ICD-om u sekundarnoj prevenciji NSS-a

Prema 2015 ESC smjernicama za liječenje pacijenata s ventrikularnim aritmijama i prevenciju naglesrčane smrti, liječenje ICD-om u sekundarnoj prevenciji NSS-a: (35)

- 1) preporučuje se bolesnicima s dokumentiranim VF-om ili hemodinamski nestabilnim VT-om u odsustvu reverzibilnih uzroka ili unutar 48h nakon infarkta miokarda kod onih koji primaju optimalnu kroničnu medikamentnu terapiju i imaju očekivano preživljenje uz dobar funkcionalni status >1 godine.
(Preporuka razreda I, razina dokaza A)
- 2) treba razmotriti u pacijenata s rekurentnim postojanim VT-om (ne unutar 48 sati nakon infarkta miokarda) koji primaju optimalnu kroničnu medikamentnu terapiju, imaju normalnu LVEF i očekivano preživljenje uz dobar funkcionalni status >1 godine. (Preporuka razreda IIa, razina dokaza C)

U pacijenata s VF/VT-om i s indikacijom za ICD, može se razmotriti terapija s amiodaronom kada ICD nije dostupan, ako je kontraindiciran zbog drugih medicinskih stanja ili je odbijen od strane pacijenta. (Preporuka razreda IIb, razina dokaza C)

3.4 Prognoza nakon ugradnje ICD-a u svrhu sekundarne prevencije NSS-a

Premda su ranije opisani RCT-ovi pokazali korist terapije ICD-om u preživljenu među bolesnicima koji su preživjeli nakon NSZ-a, ukupna smrtnost i pobol u ovoj populaciji i dalje su visoki. Prema podacima iz američkog ICD registra (NCDR ICD Registry), u suvremenoj populaciji pacijenata liječenih ICD-om u svrhu sekundarne prevencije, preživljenje je iznosilo 89,6% jednoj, te 83,6% u dvije godine (51). Smatra se da su bolji ishod liječenja u suvremenoj populaciji djelomično rezultat napretka u upotrebi ciljane medikamentne terapije u liječenju srčanog zatajenja i koronarne bolesti.

Bolesnici sa zatajenjem srca i sistoličkom disfunkcijom LV-a su česti među pacijenatima koji se liječe ICD-om u svrhu sekundarne prevencije. Najčešći uzroci smrti, u ovoj skupini pacijenata su NSZ i progresivno srčano zatajivanje. Uočeno je da što je teže zatajivanje srca, to je veća vjerojatnost smrti zbog progresivnog srčanog zatajenja.

Osim mogućnosti liječenja opasnih bradiaritmija i tahiaritmija, ICD uređaji, u odsustvu CRT-a, nemaju utjecaj na druge uzroke smrti, uključujući progresivno zatajenje srca. Iz RCT-ova sekundarne prevencije vidljivo je da terapija ICD-om nije pokazala nikakvu korist u preživljenju od nearitmičke srčane smrti (52, 53).

Međutim, NSZ može nastupiti zbog aritmije usprkos liječenju ICD-om. Iako se kod tih bolesnika smrt često pojavljuje zbog progresivnog zatajivanja srca, aritmička smrt može nastupiti zbog nekoliko razloga, uključujući neuspjeh u detekciji i prekidanju VT/VF-a, oštećenje elektroda ICD-a, pojavu neprekinutih rekurentnih VT/VF-a, VT-a ispod donje granične frekvencije prepoznavanja (zbog neodgovarajućeg programiranja uređaja) ili elektromehaničke disocijacije nakon prikladnog ICD šoka (54).

Prema podacima od prije dva desetljeća, većina NSS-a među pacijentima s ICD-om bila je rezultat elektromehaničke disocijacije, koja bi nastupila nakon što je ventrikularna aritmija odgovarajuće detektirana i tretirana ICD-om. Danas se u upotrebi nalaze visokoučinkoviti uređaji pa je rizik od propuštanja odgovarajućeg ICD šoka nizak, javlja se u oko 3% pacijenata (55).

Temeljem analize podataka iz američkog ICD registra, procijenjene stope smrtnosti su stratificirane s obzirom na indikacije za ugradnju ICD-a. Među 46 685 bolesnika s ugrađenim ICD-om zbog sekundarne prevencije, 78% ih je imalo NSZ ili postojani VT, a 22 % je imalo sinkopu. Ukupna smrtnost je bila 10,4% u jednoj godini i 16,4% u dvije godine, iako je preživljenje u prvoj godini bilo lošije među pacijentima s prethodnim NSZ/VT-om nego kod onih sa sinkopom, stope preživljenja bile su slične nakon 2 godine (56).

3.5 Farmakoterapija u pacijenata s ICD-om

Iako se terapija ICD-om pokazala superiornom u odnosu na antiaritmike u prevenciji NSS-a, kod nekih pacijenata je potrebna i može biti učinkovita dodatna primjena antiaritmičkih lijekova. Gotovo 70% pacijenata s ICD-om prima antiaritmike, iako nisu formalno odobreni za ovu indikaciju (54). Dokazi vezani za važnost antiaritmika u liječenju bolesnika s ICD-om proizlaze iz AVID studije. U oko 18% pacijenata iz ICD grane (AVID studije) započeto je dodano liječenje antiaritmicima (amiodaron, 42%; sotalol, 21%; i mexiletine, 20%) kako bi se smanjili učestali ICD šokovi i spriječile rekurentne ventrikularne aritmije. Dodatna antiaritmjska terapija kod tih pacijenata je produžila vrijeme do prvog aritmičkog događaja za gotovo 7 mjeseci i smanjila njihovu jednogodišnju učestalost s 90% na 64% (43).

Kako bi se smanjio broj odgovarajućih i neodgovarajućih ICD intervencija, mnogi pacijenti s ugrađenim ICD-om primaju beta-blokatore. Također je pokazano da pacijenti s ponavljajućim ICD šokovima mogu imati koristi od prebacivanja na terapiju sotalolom kojim bi se suprimirale atrijske i ventrikularne aritmije. Međutim, sotalol treba izbjegavati kod bolesnika s teže oslabljenom funkcijom LV-a. Budući da mnogi od tih pacijenata imaju oslabljenu bubrežnu funkciju, kod njih se preporuča kombinacija amiodarona i beta-blokatora (35).

U velikoj randomiziranoj studiji (The OPTIC Study) pacijenata u kojih se provodila sekundarna prevencija ICD-om zbog malignih VA, kombinacija amijodarona i beta-blokatora se pokazala boljom u prevenciji ICD šokova, nego samo beta-blokator. Međutim, nuspojave zbog primjene amijodarona mogu dovesti do prekida uzimanja terapije u značajnog broja bolesnika (57).

Također, antiaritmici sprječavaju učestale paroksizme ventrikularnih i atrijskih tahiaritmija kod pacijenata s ICD-om. Važni su i u sprječavanju električne oluje (≥ 3 epizode VT/VF unutar 24 sata) koja se javlja u oko 10-30% slučajeva i povezana je s povećanom tromjesečnom smrtnosti i morbiditetom. Osim toga, produljuju trajanje ciklusa tahikardije, kako bi ona bila hemodinamski stabilnija i mogu se prekinuti s antitahikardnom stimulacijom (eng. *antitachycardia pacing*, ATP) (58, 59). Uočeno je da oko 2% VT-ova su refraktorni na odgovarajuća uključivanja ICD-a pa u tim slučajevima antiaritmici mogu služiti kao dodatna zaštita od NSS-a (60).

U pacijenata s ICD-om koji imaju paroksizmalnu ili kroničnu atrijsku fibrilaciju s brzim odgovorom i neodgovarajućim ICD šokovima, važna je kontrola brzog odgovora ventrikula, i može se, uz oprez, kombinirati terapija s beta-blokatorima i/ili nedihidropiridinskih blokatori kalcijских kanala. Ako je ova terapija neučinkovita, može se zamijeniti amijodaronom, ili se može pokušati liječenje AF ablacijom (35).

Nearitmijski lijekovi, poput ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora i antagonista mineralokortikoidnih receptora, koje primaju bolesnici s koronarnom bolesti ili zatajenjem srca, zaustavljaju remodeliranje miokarda i imaju neizravan antiaritmički učinak, te tako pridonose smanjenju stope NSS-a i ukupne smrtnosti. Budući da su napredak i pridržavanje medikamentnog liječenja u zadnja dva desetljeća značajno pridonijeli preživljenju ovih pacijenata, potrebno je još novih studija u kojima bi se usporedila terapija lijekovima i ICD-om (61,62).

U skupini bolesnika s nasljednim kanulopatijama, osim sekundarne prevencije ICD-om, često je potrebna dodatna farmakološka terapija. U pacijenata s Brugada sindromom primjena kinidina u manjim dozama (antiaritmik Ia klase), pokazala se sigurnom i učinkovitom u sprječavanju ponovnih VA, uključujući i električne oluje (36). Također, kinidin se pokazao učinkovit dodatak ICD terapiji i kod pacijenata s kratkim QT i ranim repolarizacijskim sindromom (63, 64).

U pacijenata s CPVT-om ugradnja ICD-a uz terapiju beta-blokatorima s ili bez flekainida indicirana je kod pacijenata koji su doživjeli srčani zastoj, ponavljajuću sikopu ili polimorfnu VT unatoč optimalnoj terapiji (razina preporuke IC) (35).

3.6 Kateterska ablacija u pacijenata s ICD-om

Kateterska ablacija se pokazala važnom opcijom u liječenju bolesnika s učestalim VT-om ili VF-om kod kojih je u podlozi ishemijska bolest srca, a slabo odgovaraju na liječenje antiaritmikima.

Do danas je provedeno nekoliko prospektivnih studija u kojima se ispitivao učinak kateterske ablacije u liječenju postojane VT. Većinom su bili uključeni bolesnici s ishemijskom bolesti srca, koji su liječeni kateterskom ablacijom nakon višestrukih ICD intervencija (ICD šokovi) zbog neprekinute monomorfne VT. Prema sadašnjim 2015 ESC smjernicama, takvi pacijenti imaju preporuku klase IB za liječenje ablacijom (65, 66).

U gotovo svim ovim istraživanjima, bolesnici su bili uključeni nakon neuspjeha jednog ili više antiaritmičkih lijekova uz osnovnu terapiju s ICD-om. Pokazalo se da kateterska ablacija smanjuje učestalost ICD šokova i sprječava recidivirajuće epizode VT-a, budući da se tom metodom uništava ožiljno tkivo koje je osnovni substrat za razvoj VT-a kod tih pacijenata (67).

Takođe je pokazano da bolesnici s VT-om vezanim uz strukturne promjene nakon infarkta miokarda imaju značajno bolji ishod nakon kateterske ablacije, nego pacijenti s VT-om zbog neishemijske kardiomiopatije. Moguće komplikacije ovog zahvata su rijetke, a uključuju oštećenje zalistaka, moždani udar, srčanu tamponadu ili AV blok (68).

Studija SMASH-VT je ispitivala ulogu radiofrekventne ablacije u kontroli ventrikularnih aritmija kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda i smanjenom LVEF. Kontrolna skupina je liječena samo ICD-om, a nitko od pacijenata nije primao antiaritmičke lijekove. ICD je ugrađen pacijentima koji su imali VF, hemodinamski nestabilnu VT ili sinkopu s inducibilnom VT (tijekom invazivnog EP testiranja).

Tijekom prosječnog praćenja od 2 godine, došlo je do značajnog smanjenja učestalosti epizoda VT-a, s 33% u kontrolnoj skupini na 12% u skupini liječenoj ablacijom. Također se smanjila učestalost svih načina ICD terapije, osobitno ICD šokova s 31% na 9% nakon ablacije (65).

4. ZAKLJUČAK

Iako su etiopatogenetski mehanizmi NSS-a izrazito kompleksni , glavni strukturni čimbenik rizika od NSS-a u odrasloj populaciji je koronarna bolest srca, a među rijedima su dilatacijska ili hipertrofična kardiomiopatija, dok kod onih bez strukturne bolesti srca uzrok mogu biti neke od nasljednih srčanih kanulopatija npr. Brugada sindrom, dugi/kratki- QT sindrom, CPVT i dr.

Sekunarna prevencija NSS-a provodi se u bolesnika koji su preživjeli NSZ ili hemodinamski nestabilni VT , nakon što su isključeni mogući reverzibilni uzroci (npr. akutni IM, proaritmijski učinak lijekova, ili elektolitni poremećaji), a očekivano preživljenje je dulje od jedne godine.

U ovoj skupini bolesnika, temeljem do sad provedenih studija, prva terapijska linija je ICD, koji većinom uspješno prepoznaje i zaustavlja aritmije koje dovode do NSZ-a, bez obzira da li je riječ o pacijentima sa strukturnom bolesti srca ili nekom od nasljednih srčanih kanulopatija.

Ipak, i nakon ugradnje ICD-a postoji rezidualni rizik od NSS-a , a primjenom dodatne terapije antiaritmjskim lijekovima ili rjeđe liječenja kateterskom ablacijom, ovisno o etiologiji i tipu aritmije, može se poboljšati preživljenje.

Međutim današnji bolesnici, kojima je ugrađen ICD radi sekundarne prevencije, značajno se razlikuju od bolesnika koji su bili uključeni u prethodno opisane RCT-ove. Osim razlike u dobnoj strukturi, određenim parametarima srčane bolesti npr. LVEF ili komorbiditetima, danas im je dostupna i sve učinkovitija medikamentna terapija.

Kronična medikamentna terapija koju primaju pacijenti s koronarnom bolesti i/ili zatajenjem srca, a takvi čine značajan udio među onima s ugrađenim ICD-om, vjerojatno utječe na smanjenje rizika od slijedećeg NSZ-a u ovoj skupini bolesnika, te tako potencijalno umanjuje korist od terapije ICD-om. Stoga su potrebna daljnja istraživanja na ovom području, kako bi se unaprijedila kvaliteta zaštite kod ovih bolesnika.

5. ZAHVALA

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Martini Lovrić Benčić, dr. med., na savjetima i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Najveće hvala na svemu mami Mariji i tati Mati, koji su mi uvijek pravi primjer ljubavi, požrtvornosti, životne snage i radosti.

6. LITERATURA

1. Petrač, D. (2008). Nagla srčana smrt. U Vrhovac et al., Interna medicina (4. izdanje, str. 482-485). Zagreb: Naklada Ljevak
2. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:369–381.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, i sur. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2006;48:1064–108.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation.1998.;98:2334–51.
5. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J i sur., ur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
6. Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In Braunwald E, ed: Heart Disease: A Textbook of Cardio- vascular Medicine. Sixth Edition. WB Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 890-931.
7. Javno zdravlje » Nagla srčana smrt [Internet]. [citirano 20. svibanj 2018.]. Dostupno na: <http://javno-zdravlje.hr/nagla-srcana-smrt/>
8. Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998;136:205–12.
9. Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. J Am Coll Cardiol. 2011;57:794–801.
10. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1254-61.
11. Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol 2001.;12:369–81.

12. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1500–5.
13. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation.* 1992;85(1 Suppl):I2-10.
14. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1374–1450.
15. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151–159.
16. Roes S.D., Borleffs C.J., van der Geest R.J. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:183–190.
17. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125(8):1043–52.
18. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden Cardiac Death With Apparently Normal Heart. *Circulation.* 2000;102:649-54.
19. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation.* 2015;131:1384–1391.
20. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, et al. Incidence and causes of sudden death in U.S. College athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1636–1643.
21. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, et al. Sports-Related Sudden Death in the General Population. 2011;124(6):672–81.
22. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, et al. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation.* 2013;128:2532-41.

23. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151–159.
24. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, et al. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000. *JAMA* 2002;288:3008-13.
25. J. Nolan, J. Soar, H. Eikeland. The chain of survival. *Resuscitation.* 2006;71:270-71.
26. Rea TD, Page RL. Community Approaches to Improve Resuscitation After Out-of-Hospital Sudden Cardiac Arrest. *Circulation.* 2010;121:1134–40.
27. Nichol G, Huszti E, Birnbaum A, Mahoney B, Weisfeldt M, Travers A, i sur. Cost-Effectiveness of Lay Responder Defibrillation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med.* 2009;54:226–35.
28. Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P. Effectiveness of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation and Survival Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 1995;274(24):1922–1925.
29. Larsen M P, Eisenberg M S, Cummins R O. *et al* Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med.* 1993;22:1652–58.
30. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:63–8
31. Bass RR, Abella BS, Sayre M, at al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:709–729.
32. Katriotis DG, Gersh BJ, Camm AJ. A Clinical Perspective on Sudden Cardiac Death. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2016;5(3):177-182.
33. Modi S, Krahm AD. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation.* 2011;123:2994–3008.
34. Somani R KA, Healey JS, Chauhan VS, et al. Procainamide infusion in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Heart Rhythm.* 2014;11:1047–1054.

35. Priori SG, Giurliana Priori S, Blomström-Lundqvist C. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.
36. Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications for Implantable Cardioverter-Defibrillators Based on Evidence and Judgment. *J Am Coll Cardiol.* 2009.;54(9): 747–63.
37. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975;293:259–62.
38. Cobbe SM, Dalziel K, Ford I, Marsden AK. Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *Br Med J* 1996;312:1633–7.
39. Podrid PJ. Overview of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death [Internet]. UpToDate. 2016. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
40. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, i ostali. Termination of Malignant Ventricular Arrhythmias with an Implanted Automatic Defibrillator in Human Beings. *N Engl J Med* 1980;303(6):322–4.
41. Wikipedia contributors. (2018, May 19). Implantable cardioverter-defibrillator. In *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved 07:53, May 24, 2018, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Implantable_cardioverter-defibrillator&oldid=841934114
42. Vražić H. Aritmije i uređaji za elektroterapiju u 2015. godini: kratak osvrt na stanje u Republici Hrvatskoj Arrhythmias and Electric Stimulation Therapy Devices in 2015: A Brief Overview of the Situation in the Republic of Croatia. 2016.;11(7):253–7.
43. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576–1583.

44. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297–302.
45. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748–754.
46. Causes of death in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1552–9.
47. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH, and CIDS studies. *Eur Heart J*. 2000;21:2071.
48. Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J*. 2004;147:837–840.
49. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, Nair G, Schron EP, Roberts RS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*. 2007;28:1746– 1749.
50. Yung D, Birnie D, Dorian P, Healey JS, Simpson CS, Crystal E, Krahn AD, Khaykin Y, Cameron D, Chen Z, Lee DS. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. *Circulation*. 2013;127:2383–2392.
51. Katz DF, Peterson P, Borne RT, Betz J, Al-Khatib SM, Varosy PD, et al. Survival after secondary prevention ICD placement: an analysis from the NCDR ICD Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:20–28
52. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ, Dargie HJ, Hall AS, Hampton JR, Polle-Wilson PA. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J*. 1996;17:1390.

53. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet*. 1999;353:2001.
54. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators. The importance of post- shock electromechanical dNSSociation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1323–1328.
55. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, et al. ; on behalf of the Shockless IMPLant Evaluation (SIMPLE) investigators. Car- dioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomized controlled trial (SIMPLE). *Lancet*. 2015;385:785–791.
56. Katz DF, Peterson P, Borne RT, Betz J, Al-Khatib SM, Varosy PD, Wang Y, Hsu JC, Hoffmayer KS, Kipp RT, Hansen CM, Turakhia MP, Masoudi FA. Survival after secondary prevention ICD placement: an analysis from the NCDR ICD Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:20–28
57. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, Champagne J, Connolly SJ. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation thresh- old: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation* 2006;114:104–109.
58. Kuck KH. Response to Patel et al. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009.;2(6):712.
59. Credner SC, Klinghenben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter- defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *JAm Coll Cardiol*. 1998;32:1909–1915.
60. Pacifico A, Johnson JW, Stanton MS, Steinhaus DM, Gabler R, Church T, Henry PD. Comparison of results in two implantable defibrillators: Jewel 7219D Investigators. *Am J Cardiol*. 1998;82:875–880.
61. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S87–S95.

62. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321
63. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, De Sisti A, Gomez-Flores J, Nava S, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm* 2012; 9:1995–2000
64. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, HaNS Saguerre M, Calo L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggrefe M, Wolpert C. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494–1499.
65. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657–2665.
66. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:31–40.
67. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart. ‘Zigzag’ course of activation. *Circulation* 1993;88:915–926.
68. Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks G, Arya A. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated non-ischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014; 129:728–736.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.12.1993. u Splitu.

Nakon završene OŠ Kamen-Šine svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u Prirodoslovnoj matematičkoj gimnaziji u Splitu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2012./2013., na 2. godini studija dobila sam Dekanovu nagradu za uspjeh. Moje područje interesa zasad je interna medicina.

